

HORACIO PÉREZ TORRES

INHIBIDORES DE LA DPP-4/METFORMINA VS GLIBENCLAMIDA/METFORMINA EN EL CONTROL DE LOS PACIENTES CON DIABETES TIPO 2.

2023



**Universidad Autónoma de Querétaro**

**Facultad de Medicina**

**INHIBIDORES DE LA DPP-4/METFORMINA VS  
GLIBENCLAMIDA/METFORMINA EN EL CONTROL DE LOS  
PACIENTES CON DIABETES TIPO 2.**

**Tesis**

Que como parte de los requisitos para  
obtener el Diploma de la

**ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR**

Presenta:

Med. Gral. Horacio Pérez Torres

Dirigido por:

M.C.E. Ma Azucena Bello Sánchez

Co-Director:

Med. Esp. Karla Gabriela Romero Zamora

Querétaro, Qro. Febrero 2023



Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales  
de Información



INHIBIDORES DE LA DPP-4/METFORMINA VS  
GLIBENCLAMIDA/METFORMINA EN EL CONTROL DE  
LOS PACIENTES CON DIABETES TIPO 2.

**por**

Horacio Perez Torres

se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons  
Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0  
Internacional](#).

**Clave RI:** MEESC-293430



Universidad Autónoma de Querétaro Facultad de  
Medicina  
Especialidad en Medicina Familiar

**INHIBIDORES DE LA DPP-4/METFORMINA VS  
GLIBENCLAMIDA/METFORMINA EN EL CONTROL DE LOS PACIENTES  
CON DIABETES TIPO 2.**

**Tesis**

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma de la  
Especialidad en Medicina Familiar

**Presenta:**

Med. Gral. Horacio Pérez Torres

**Dirigido por:**

M.C.E. Ma Azucena Bello Sánchez

**Co-dirigido por:**

Med. Esp. Karla Gabriela Romero Zamora

M.C.E. Ma Azucena Bello Sánchez

Presidente

Med. Esp. Karla Gabriela Romero Zamora

Secretario

M.C.E. Patricia Flores Bautista

Vocal

M.I.M.S.P. Prishila Danae Reyes Chávez

Suplente

Med. Esp. Verónica Campos Hernández

Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.  
Febrero 2023.  
México.

## Resumen

**Introducción:** La Diabetes Tipo 2 (DT2) es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial, así como sus complicaciones agudas y crónicas, y las consecuencias que llegan a producir desde una incapacidad hasta la muerte del paciente. Se han buscado alternativas y mejoras para poder llevar a un control glucémico al paciente por lo que el Instituto Mexicano del Seguro Social ha tenido a bien incluir en su catálogo básico de medicamentos a 2 fármacos del grupo de los inhibidores de la DPP4 como nueva alternativa para poder alcanzar cifras control y así tratar de disminuir gastos en las complicaciones de esta enfermedad.

**Objetivo:** Comparar el control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con inhibidores de la enzima DPP-4/Metformina vs Glibenclamida/Metformina. **Material y métodos:** Estudio transversal analítico comparativo. Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 pertenecientes a la UMF No. 11, Querétaro, que recibieron por lo menos 6 meses de tratamiento con fármacos pertenecientes a los inhibidores de la DPP4/Metformina y Glibenclamida/Metformina para comparar el control glucémico. El presente estudio respeto normas éticas institucionales, la Ley General de Salud, la declaración de Helsinki, Finlandia; fue sometido a evaluación por el Sistema de Registro Electrónico de la Coordinación de Investigación en Salud, con folio de aprobación R-2022-2201-050. El tamaño de la muestra: se calculó con la fórmula para dos proporciones, con un nivel de confianza del 95%, poder de la prueba del 80%, tamaño de muestra 93 pacientes por cada grupo. La técnica muestral fue no probabilística por conveniencia. Se realizó análisis estadístico: determinando frecuencias, promedios para las variables sociodemográficas y Chi2 para establecer la asociación de las variables de estudio. **Resultados:** Se estudiaron 2 grupos conformados por 93 pacientes cada uno, el grupo 1 que está en tratamiento con inhibidores de la DPP-4 y metformina el 51.5% tuvo control glucémico, en el grupo 2 en tratamiento con glibenclamida y metformina se encontró 48.3% con control glucémico. Chi2 0.194, p 0.659 **Conclusiones:** no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio.

(**Palabras clave:** Diabetes tipo 2, Control glucémico, DPP-4, Metformina, Glibenclamida).

## Summary

**Introduction:** Type 2 Diabetes (T2D) is a highly prevalent disease worldwide, as well as its acute and chronic complications, and the consequences that it produces, from disability to death of the patient. Alternatives and improvements have been sought to bring the patient to glycemic control, which is why the Mexican Institute of Social Security has seen fit to include 2 drugs from the group of DPP4 inhibitors in its basic catalog of medications as a new alternative for to be able to reach control figures and thus try to reduce expenses in the complications of this disease.

**Objective:** To compare the glycemic control of patients with type 2 diabetes under treatment with DPP-4 enzyme inhibitors/Metformin vs Glibenclamide/Metformin.

**Material and methods:** Comparative analytical cross-sectional study. Records of patients diagnosed with type 2 diabetes belonging to UMF No. 11, Querétaro, who received at least 6 months of treatment with drugs belonging to the DPP4 inhibitors/Metformin and Glibenclamide/Metformin were reviewed to compare glycemic control. . This study respects institutional ethical standards, the General Health Law, the Declaration of Helsinki, Finland; It was submitted for evaluation by the Electronic Registration System of the Coordination of Health Research, with approval folio R-2022-2201-050. The sample size: it was calculated with the formula for two proportions, with a confidence level of 95%, power of the test of 80%, sample size 93 patients for each group. The sampling technique was non-probabilistic for convenience. Statistical analysis was performed: determining frequencies, averages for the sociodemographic variables and Chi2 to establish the association of the study variables. **Results:** 2 groups made up of 93 patients each were studied, group 1, which is being treated with DPP4 inhibitors and metformin, 51.5% had glycemic control, in group 2, treatment with glibenclamide and metformin, 48.3% were found with glycemic control. Chi2 0.194, p 0.659 **Conclusions:** no statistically significant difference was found between the study groups.

(**Key words:** Type 2 diabetes, Glycemic control, IDPP-4, Metformin, Glibenclamide).

## **Dedicatorias**

A Dios por haberme otorgado una familia maravillosa, por ayudarme a encontrar a personas valiosas en el camino, por las bendiciones que me ha dado en esta vida.

A mis padres, Horacio Manuel Pérez Antonio y Victorina Margarita Torres López quienes siempre han creído en mí, quienes me han brindado lo más valioso que es la educación, dándome ejemplo de superación, humildad y sacrificio enseñándome a valorar todo lo que tengo, por demostrarme siempre lo orgullosos que están de mí.

## **Agradecimientos**

Especialmente agradecido con Dios por haberme permitido llegar hasta donde estoy ahora, con este gran proyecto que me costó muchas dificultades por épocas de pandemia, por la ansiedad y depresión que se generó en el proceso pero que se logró salir adelante.

A mis padres Horacio Manuel Pérez Antonio y Victorina Margarita Torres López, a mi cito Daniel y a mi amix Elenita, que siempre estuvieron conmigo demostrando su apoyo incondicional, que me alentaron a terminar, a mis profesores y médicos que contribuyeron día con día con sus enseñanzas.

A mi asesora y directora de Tesis que siempre se vio en la mejor disposición y apoyo para la realización de este proyecto.

Al director y demás personal de la unidad de Medicina Familiar No. 11 que me brindó su apoyo para realizar este estudio.

A mis sinodales por el apoyo que me otorgaron para culminar este proyecto.

## Índice

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
<b>Resumen</b>	iii
<b>Summary</b>	iv
<b>Dedicatorias</b>	v
<b>Agradecimientos</b>	vi
<b>Índice</b>	vii
<b>Índice de cuadros</b>	ix
<b>Abreviaturas y siglas</b>	x
<b>I. Introducción</b>	1
<b>II. Antecedentes</b>	3
<b>III. Fundamentación teórica</b>	5
III.1 Diabetes	5
III.2 Diabetes tipo 2	5
III.2.1 Definición	5
III.2.2 Epidemiología	5
III.2.3 Fisiopatología	7
III.2.4 Diagnóstico	8
III.2.5 Tratamiento: Metas	9
III.3 Tratamiento no farmacológico y farmacológico	10
III.3.1 Tratamiento no farmacológico	10
III.3.2 Tratamiento farmacológico	12
III.4 Criterios de control metabólico	17
<b>IV. Hipótesis o supuestos</b>	19
<b>V. Objetivos</b>	20
V.1 General	20
<b>VI. Material y métodos</b>	21
VI.1 Tipo de investigación	21
VI.2 Población o unidad de análisis	21

VI.3 Muestra y tipo de muestra	21
VI.3.1 Criterios de selección	22
VI.3.2 Variables de estudio	22
VI.3.3 Técnicas e instrumentos	22
VI.3.4 Procedimientos	23
VI.3.5 Análisis estadístico	23
VI.3.6 Consideraciones éticas	23
<b>VII. Resultados</b>	26
<b>VIII. Discusión</b>	32
<b>IX. Conclusiones</b>	33
<b>X. Propuestas</b>	34
<b>XI. Bibliografía</b>	35
<b>XII. Anexos</b>	39

## Índice de cuadros

<b>Cuadro</b>		<b>Página</b>
VII.1	Edad y sexo	27
VII.2	Variables de estudio	28
VII.3	Comparación del control glucémico con el uso de DPP-4/Metformina vs Glibenclamida/Metformina	29
VII.4	Relación de Control glucémico y el peso de acuerdo con el IMC	30
VII.5	Prevalencia de envío a nutrición en relación con IMC	31

## Abreviaturas y siglas

**ADA:** *American Diabetes Association* (Asociación Americana de Diabetes).

**ALAD:** Asociación Latinoamericana de Diabetes.

**DASH:** *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (Enfoques dietéticos para detener la hipertensión).

**DM:** Diabetes Mellitus.

**DT1:** Diabetes Tipo 1.

**DT2:** Diabetes Tipo 2.

**ENSANUT:** Encuesta Nacional de Salud.

**ERC:** Enfermedad Renal Crónica.

**GAA:** Glicemia de ayuno alterada.

**GPC:** Guía de práctica clínica.

**HBA1C :** Prueba de hemoglobina glucosilada A1C.

**IDF:** *International Diabetes Federation* (Federación Internacional de Diabetes).

**IMC:** Índice de masa corporal.

**IMSS:** Instituto Mexicano del Seguro Social.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**UMF:** Unidad de Medicina Familiar.

**DT2:** Diabetes Tipo 2

**FF-SIL:** Prueba de percepción del funcionamiento familiar

**IMSS:** Instituto Mexicano del Seguro Social

**SSPSS:** *Statistical Package for the Social Sciences* (Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales)

**DPP-4:** Dipeptidil Peptidasa -4.

## I. Introducción

La Diabetes tipo 2 representa más del 90% de los casos de diabetes, lo cual tiene un gran impacto en la salud pública al elevar la prevalencia de complicaciones crónicas y mortalidad asociada, por lo que el abordaje terapéutico debe ser una prioridad para los sistemas de salud (Corna R, 2021).

A pesar de todas las acciones de salud dirigidas al paciente con DT2, las complicaciones continúan siendo un problema de salud, constituye el principal motivo de ingreso en los servicios del país y desencadena consecuencias que pueden llevar a la muerte del paciente; el impacto negativo para este tipo de pacientes ha influido principalmente por la falta de conocimientos sobre factores de riesgo y como prevenir las complicaciones (OMS, 2021).

El tratamiento inicial de los pacientes con diabetes tipo 2 debe consistir en la modificación del estilo de vida y el uso de tratamiento farmacológico. Las biguanidas: son los hipoglucemiantes más antiguos, en la actualidad la biguanida comercializada es la metformina. Mejora la sensibilidad a la insulina, inhibe la neoglucogénesis hepática y favorece la captación de glucosa por el tejido adiposo y muscular. Impide ligeramente la absorción de glucosa en el intestino, con lo que los pacientes no engordan o incluso adelgazan de 1 a 5 kilos aproximadamente (Ma J Benavides Moraza, 2000).

En México existen actualmente cinco idpp4 (Sitagliptina, Saxagliptina, Vildagliptina, Linagliptina y Alogliptina) los cuales comparten características en común y acción similar. Se pueden combinar con metformina y tener una presentación dual en una sola tableta. La mayoría de los IDPP4 se eliminan vía renal a excepción de linagliptina, que se excreta vía bilio-digestiva, por ello, no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica (Kweilan Yap-Campos, 2017).

Las sulfonilureas se constituyen en un grupo de medicamentos ampliamente utilizados, aun con la introducción de medicamentos como los inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV y los análogos del péptido similar al glucagón tipo 12. Estos continúan siendo los antidiabéticos más prescritos en algunas regiones del mundo, permaneciendo junto con la metformina como el tratamiento farmacológico más usado (Rodolfo Llinás Castro, 2017).

Cuando con la dieta, las modificaciones del estilo de vida y la monoterapia con fármacos orales a dosis máximas no se alcanza los objetivos de control debe iniciarse el tratamiento combinado. El tratamiento combinado puede realizarse mediante la asociación de dos (o incluso tres) fármacos orales o con la asociación de fármaco oral e insulina de acción intermedia (preferentemente administrada de forma nocturna). También es posible añadir un fármaco oral a un paciente previamente insulinizado que no alcance sus objetivos de control (A. Goday Arnoa, 2001).

Sulfonilurea-metformina: Constituye la asociación con más experiencia de uso y la que es potencialmente más beneficiosa ya que incide en los dos principales mecanismos fisiopatológicos: la deficiencia de insulina (sulfonilureas) y la resistencia a la insulina (metformina). La adición de metformina a pacientes tratados con sulfonilurea disminuye la glucemia basal en un 25-30% y la HbA1c en un 1,7-2,3%. También se ha observado una disminución entre el 10 y el 15% del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos y un aumento de colesterol HDL (A. Goday Arnoa, 2001).

En pacientes insuficientemente controlados con la monoterapia basada en metformina, añadir al tratamiento un iDPP-4 reduce sustancialmente los valores de HbA1c (-0.50 a -0.75%) y hace factible que el doble de pacientes logre la meta de HbA1c (Sergio Zúñiga-Guajardo, 2015).

Es importante la capacitación y actualización de forma continua sobre los nuevos tratamientos disponibles para diabetes tipo 2.

## II. Antecedentes

Se reportó que existen 4.2 millones de derechohabientes que viven con diabetes, en el Instituto Mexicano del Seguro Social se realizan más 348 detecciones al día, de los cuales se detectan 15 nuevos casos cada hora aproximadamente, contabilizando más de 115 mil detecciones de nuevos casos al año, la atención por esta enfermedad represento el 64% de los motivos de consulta en el IMSS en un año. La mayor prevalencia de diabetes se encuentra entre los 60 y 79 años (González León M, 2018).

Se encontraron 32 estudios controlados aleatorios, que asignaron a 28 746 pacientes con diabetes tipo 2. Los grupos comparadores además de metformina constaban de los siguientes tipos de fármacos antidiabéticos: cinco estudios con análogos del péptido similar al glucagón 1; nueve estudios con inhibidores de dipeptidil peptidasa tipo 4; 11 estudios con tiazolidinedionas, tres estudios con glinidas y cuatro estudios con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. Los participantes de los estudios fueron tratados durante un periodo de entre uno y cuatro años. Hubo diferencias grandes entre los pacientes que participaron en los estudios, en especial con respecto a la edad, por cuánto tiempo los pacientes habían tenido diabetes y si había complicaciones de la diabetes al comienzo del estudio (Madsen KS, 2019).

En el estudio de Jorge R Gross evaluaron los efectos de agregar un tercer fármaco antihiper glucémico al tratamiento de adultos de 18 años o más con diabetes tipo 2 y un nivel de hemoglobina HbAc superior al 7,0% que ya estaban recibiendo una combinación de metformina y una sulfonilurea. Se incluyeron dieciocho ensayos con 4535 participantes que duraron una media de 31,3 semanas (24 a 52 semanas). En comparación con placebo, las clases de fármacos no difirieron en el efecto sobre el nivel de HbA(1c) (reducción que varió de -0,70% [intervalo creíble del 95% Cr] (Jorge L Gross, 2011).

En el estudio de Phung, O. J et al se incluyeron 27 ECA (n = 11 198). La duración media (rango) del ensayo fue de 32 (12-52) semanas. Las diferentes clases de fármacos se asociaron con reducciones similares de HbA(1c) (rango, 0,64%-0,97%) en comparación con placebo. Aunque el uso de tiazolidinedionas, sulfonilureas y glinidas se asoció con aumento de peso (rango, 1.77-2.08 kg), los análogos del péptido-1 similar al glucagón, los inhibidores de la alfa-glucosidasa y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 se asociaron con pérdida de peso o ningún cambio de peso. Las sulfonilureas y las glinidas se asociaron con tasas más altas de hipoglucemia que con placebo (rango RR, 4,57-7,50) (Phung, 2010).

El estudio de Zhang estudió el tratamiento en monoterapia con la metformina y el tratamiento combinado de sulfonilureas y metformina redujo ligeramente el HDL-C [-0,03, IC del 95 % [-0,06; -0,01]] y la HbA1c (-0,79, IC del 95%: -0,96 a -0,63). Sin embargo, mostró pocos efectos sobre LDL-C, TG, TC y PA. La glipizida más metformina aumentó significativamente la insulina en ayunas [2,33, IC 95 % (1,94, 2,73)]. La hipoglucemia y los eventos secundarios del sistema nervioso fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con sulfonilureas más metformina que con metformina sola (RR = 6,79; IC del 95%: 3,79 a 12,17; RR = 1,27, IC 95 %: 1,03-1,57; respectivamente), pero menos en los síntomas digestivos (RR = 0,75; IC 95 % 0,67-0,84) (Zhang, 2013).

La revisión de la evidencia con respecto a la terapia de segunda línea en pacientes con DMT2 sin respuesta al manejo con dosis altas de metformina mostró que las diferentes opciones terapéuticas (sulfonilureas, glinidas, tiazolidinedionas, inhibidores de DPP4 e inhibidores de SGLT2), al ser combinadas con metformina, muestran un adecuado perfil en términos de efectividad. La diferencia entre las terapias combinadas radica de forma primordial en el perfil de eventos adversos y la seguridad. La hipoglucemia importante marcador de seguridad fue un evento adverso reportado de forma predominante en las sulfonilureas, comparado con los inhibidores de DPP4 o las tiazolidinedionas, en las que no se produce de manera significativa este evento (Aschner M., y otros, 2017).

### **III. Fundamentación teórica**

#### **III.1. Diabetes**

La Diabetes son un grupo de enfermedades metabólicas donde se encuentran niveles altos de glucosa sérica (hiperglucemia), por consecuencia a defectos en la secreción que puede ser absoluta o relativa, y/o acción de la insulina. Existen diversos procesos patológicos que se encuentran involucrados en el desarrollo de esta enfermedad; La Asociación Americana de la Diabetes la clasifica en 4 grupos: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional y diabetes por otras causas específicas (ADA, 2021).

#### **III.2 Diabetes tipo 2**

##### **III.2.1. Definición**

La diabetes tipo 2 es una enfermedad que se caracteriza por concentraciones de glucosa en sangre elevadas y se puede encontrar una deficiencia parcial en la producción o acción de la insulina. Tiene un gran impacto socio sanitario, elevada prevalencia, alta morbilidad y mortalidad que afectan tanto a la salud como el bienestar social de los pacientes. Un tratamiento optimizado disminuye o reduce de forma significativa la aparición o progresión de las complicaciones crónicas de la enfermedad y la mortalidad asociada, esto hace que el abordaje terapéutico sea un reto al que el medico se debe de enfrentar en la práctica clínica (GPC, 2018).

##### **III.2.2. Epidemiología.**

En forma global la diabetes ha ido en aumento de forma importante en las últimas décadas y en estos últimos años se ha convertido en uno de los grandes problemas de salud en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se reportó aproximadamente 171 millones de portadores en el año 2000, que se estima un incremento de hasta 366 millones para el año 2030, es por eso que la DT2 constituye uno de los mayores problemas para los sistemas de salud en Latinoamérica. (OMS, 2018).

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) estimó que en el año 2017 hubo una prevalencia de diabetes en nuestra región de aproximadamente 9.2% entre los adultos de 20 a 79 años. El total de personas adultas que viven con diabetes se estima alrededor de 371 millones aproximadamente y 34 millones (9%) habitan en nuestra región; el crecimiento pronosticado en el número de casos para el año 2045 es del 62%, este crecimiento se basa en la prevalencia tan alta de obesidad y la intolerancia a la glucosa. Por otra parte, el 40% de los pacientes con diabetes ignoran su condición (IDF, 2019).

La prevalencia que reporta la IDF indica que 2 de los 10 países con mayor número de casos se encuentran en la región de Brasil y México. En la mayoría de los países de latinoamérica, la diabetes ocupa una de las primeras cinco causas de mortalidad, seguida de la cardiopatía isquémica y los infartos cerebrales. Está relacionada como una de las causas principales de ceguera, insuficiencia renal, amputaciones no debidas a traumas e incapacidad prematura y se encuentra entre las diez primeras causas de hospitalización y solicitud de atención médica (IDF, 2019).

Esta enfermedad tiene un enorme gasto y alto costo social, el gasto asignado a la atención de la enfermedad en la región es de aproximadamente 20.8 billones de dólares por año, que corresponde el 4.5% del gasto mundial y 13% del gasto total en salud en Latinoamérica. En el IMSS, según la estadística, ocupa la segunda y tercera causa de egresos hospitalarios, la tercera y la cuarta causa de demanda en la consulta externa; y el gasto originado por sus complicaciones es tres veces superior al de su tratamiento y control (Secretaria de Salud, 2018).

La Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT) en el 2018 reporto el porcentaje de la población de 20 años y más con diagnóstico previo de diabetes por sexo, comparando los años 2012 y 2018; en la población general para el 2012 un total de 6.4 millones de personas con diabetes, que corresponde el 9.2% de la población, con un incremento a 8.6 millones de personas que corresponde al 10.3% en el año 2018 (ENSANUT, 2018).

En el año 2012 se reportó la prevalencia en mujeres de 9.7% y en hombres 8.6%, comparado con el año 2018 con el 11.4% en mujeres y 9.1% en hombres. De acuerdo a las 5 entidades federativas con mayores porcentajes corresponden a Campeche (14%), Tamaulipas (12.8%), Hidalgo (12.8%), CDMX (12.7%) y Nuevo León (12.6%). La diabetes es la primera causa de muerte en las mujeres (15.4/ 100 000) y la segunda en los hombres (10.3/100 000), según las estadísticas de mortalidad en México registradas en 2018. El 85 y 90 % son pacientes con DT2 (ENSANUT, 2018).

La DT2 es la primera causa de muerte, tanto en el ámbito nacional, como en el IMSS, se estima que la tasa de mortalidad crece 3% cada año y el gasto que consume corresponde del 4.7% al 6.5% del presupuesto para la atención de la salud. El mayor problema son las complicaciones metabólicas, vasculares, neurológicas y la amputación de miembros inferiores, se presenta con un comportamiento epidémico debido a factores como la raza, el estilo de vida y el envejecimiento de la población (IMSS, 2020).

### **III.2.3. Fisiopatología.**

La glucosa es la fuente energética más importante del organismo. El nivel de este sustrato nutricional se encontrará constante, con aumentos y descensos, para favorecer el adecuado funcionamiento del sistema. En ayuno se espera nivel de 80 mg/dl, y tras una comida copiosa hasta 100 mg/dl hasta por 30 minutos (Bocanegra, 2022).

La secreción de insulina es factor clave para lograr euglicemia, ya que detiene la gluconeogénesis hepática y promueve la captación de glucosa por parte del tejido muscular. La presencia de hiperglucemia significa que no hay la cantidad suficiente de insulina o que la acción de esta es ineficiente (Bocanegra, 2022).

El estado de resistencia a la insulina precede al desarrollo de la DT2, así como también al síndrome metabólico. Se describe que la etiología de este estado es generada por los factores siguientes: escaso ejercicio físico, alimentación con exceso de alimentos procesados de alto índice glucémico, y factores genéticos (Ros M, 2011).

Durante el estado de resistencia a la insulina que antecede al desarrollo de la DT2 sucede un estado compensatorio de producción aumentada de insulina. Posteriormente ocurre depleción irreversible de la función de las células beta-pancreáticas, encargadas de la producción de esta hormona (IDF, 2019).

A diferencia de otros tipos de diabetes, la DT2 cursa con un amplio periodo previo al diagnóstico que puede ser asintomático. Por esto es encontrado con frecuencia en adultos mayores, aunque cada vez se encuentra más en niños y adultos jóvenes, consecuencia de los crecientes niveles de obesidad, sedentarismo y dieta inapropiada en el mundo (Ros M, 2011).

#### **III.2.4. Diagnóstico.**

Los síntomas de la DT2 incluyen los siguientes: polidipsia, polifagia, fatiga, visión borrosa, parestesia de extremidades, úlceras que no cierran fácilmente, y pérdida de peso inexplicable. Muchas personas con DT2 no experimentan síntomas, por lo que su búsqueda por glucemia es vital para su diagnóstico (NIH, 2022).

La hemoglobina glucosilada (HbA1C) mide el porcentaje de hemoglobina que está cubierta por azúcar, indicando el promedio de glucosa de los últimos tres meses. Nivel arriba de 6.5% en dos pruebas separadas indica DM. Valores entre 5.7% y 6.4% indican prediabetes (ADA, 2021).

Una muestra aleatoria de glucosa sérica por arriba de 200 mg/dl sugiere el diagnóstico de DM. Glucemia en ayuno por encima de 126 mg/dl en distintas tomas hace el diagnóstico de esta enfermedad. En una prueba de tolerancia oral a la glucosa un resultado por encima de los 200 mg/dl indica DM (ADA, 2021).

Entre las complicaciones crónicas que la diabetes ocasiona se encuentran las siguientes: falla renal, ceguera, enfermedad cardiovascular, neuropatía y amputación no traumática de extremidades. Por lo anterior, aunado a las complicaciones agudas de esta enfermedad, la diabetes se constituye como una de las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo (IMSS, 2020).

### **III.2.5. Tratamiento: Metas.**

La DT2 requiere de un manejo ininterrumpido, pues de lo contrario se aumenta el riesgo de desarrollarse complicaciones graves. La base del tratamiento involucra dieta y ejercicio sumado a medicamentos para cumplir metas terapéuticas. Se estima que tres de cada cuatro pacientes con diabetes requieren de mejoría en el control de su padecimiento (GPC, 2018).

La deficiencia en el cumplimiento de metas terapéuticas en la DT2 condiciona un aumento en la incidencia de sus complicaciones. Esto de forma directa incrementa los costos de atención y disminuye los ingresos familiares, generando pobreza y reduciendo la calidad y esperanza de vida (GPC, 2016).

Un control adecuado de la DT2, con reducción del riesgo de desarrollar eventos micro y macro vasculares, requiere un abordaje multifactorial. Evidencias apuntan a la eliminación del hábito tabáquico, control de peso, normalización de la tensión arterial, los valores séricos de lípidos y de glucosa (GPC, 2018).

En lo referente a los objetivos de control glucémico, se acepta que deben ser individualizados. Para esto la HbA1C es un parámetro útil por su estabilidad biológica. Esta prueba no precisa de ayuno ni otras consideraciones especiales para su toma de muestra (ADA, 2021).

El beneficio de mejorar el nivel sérico de glucosa en un paciente está definido. Una reducción de 1% de hemoglobina glucosilada se asocia a reducción del 15% del riesgo relativo de complicaciones cardiovasculares, así como aumento de los años de vida ajustados por calidad y expectativa de vida (Orozco-Beltran D, 2021).

Aunque la meta de control glucémico debe individualizarse, se acepta 7% de HbA1C como nivel óptimo y 6.5% como ideal. En población sin condiciones clínicas especiales, estos niveles representan reducción del riesgo de morbimortalidad sin incrementar el riesgo de hipoglucemia (Federación Mexicana de Diabetes, 2022).

El plan médico en diabetes incluye el establecimiento de metas terapéuticas, educación del paciente, automonitoreo, vigilancia de complicaciones, manejo no farmacológico, y manejo farmacológico. El tratamiento inicial y su escalonamiento dependen de la condición clínica y evolución del paciente (García A, 2017).

En muchos casos los objetivos de control pueden no alcanzarse solo con modificaciones al estilo de vida. La fisiopatología de la diabetes y las restricciones de actividad física hacen que la necesidad y conveniencia de un tratamiento combinado sea casi universal durante el desarrollo de la enfermedad (Gomez-Peralta F, 2018).

### **III.3. Tratamiento no farmacológico y farmacológico.**

#### **III.3.1. Tratamiento no farmacológico.**

Como plan de alimentación que se recomienda al paciente con diabetes por día es de aproximadamente 800-1500 calorías/día para hombres con IMC menor a 37 kg/m<sup>2</sup> y mujeres con IMC menor a 43 kg/m<sup>2</sup>, de 1500-1800 calorías/día para pacientes con IMC superiores a los valores ya mencionados. Para pacientes con IMC arriba de 37 kg/m<sup>2</sup> el requerimiento calórico, 1500 a 1800 calorías constituye una dieta hipocalórica. Se dice que una de las metas de inicio de pérdida de peso debe ser por lo menos 10% del peso corporal (Evert AB, 2017).

Pacientes con DT2 sin cuadro de nefropatía, la distribución de origen de calorías por día debe tener la siguiente distribución: 40 a 60% de carbohidratos, 30- 45% de grasas y 15-30% proteínas. Para poder elegir que distribución en particular se debe de utilizar, se debe de individualizar al paciente, dependiendo de sus características de cada uno. Si se desea utilizar una dieta con menor proporción de carbohidratos y una proporción mayor de proteínas, nos dan los mismos beneficios metabólicos, aunque con una pérdida mayor de peso (Evert AB, 2017).

Los ácidos grasos monoinsaturados deben representar del 12 al 20%, saturados menos del 7%, trans menos del 1%, poliinsaturados deben representar las calorías restantes para completar un valor cercano al 30% del total de calorías diarias. En pacientes con DT2 sin nefropatía, la ingesta diaria de proteínas es 30% del total de calorías diarias, no debe ser < a 1g de proteína por kg/día. Una restricción de proteínas en estos pacientes no ha demostrado que exista protección renal y en aquellos sin nefropatía; la fructosa no debe superar los 60 g/día (se debe ingerir fructosa solo presente en las frutas) (Franz MJ, 2019).

El consumo de alcohol no se recomienda en estos pacientes; si consumen alcohol de forma habitual, únicamente se les permite un trago/día en mujeres y dos tragos/día en hombres; un trago equivale a 12 Oz de cerveza, 4 Oz de vino, 1½ Oz de destilados; 1 Oz=30 ml, aunque se debe analizar los riesgos y beneficios de cada paciente. El consumo de sal tiene que ser de 4 g/día (Koppes LL, 2017).

Hay dos tipos de dieta que se pueden emplear en el paciente: mediterránea y DASH, cuentan con una evidencia sustentable y su uso se asocia a una menor incidencia de diabetes; la dieta mediterránea ha demostrado ser benéfica al proporcionar beneficios en el control de presión arterial, pérdida de peso, perfil de lípidos, mejora el estado de resistencia a la insulina, marcadores de inflamación y disfunción endotelial; consiste en alimentos de origen vegetal, pescado y otros mariscos, aceite de oliva, productos lácteos en cantidades bajas a moderadas, carnes rojas en baja frecuencia y cantidad; evitar azúcares concentrados o miel (Salas-Salvadó J, 2018).

La dieta DASH (Dietary Approach Stop hypertension) es de utilidad principalmente para el control de la hipertensión arterial, la característica principal es el limitar la ingesta diaria de sodio a 2400 mg/día. Se basa en el consumo de verduras, frutas y productos lácteos bajos en grasa, granos enteros intactos, aves de corral, pescado y nueces con una importante reducción de bebidas azucaradas, dulces, grasas saturadas y carnes rojas. Además de que tiene beneficios en el control de la presión arterial se ha demostrado que disminuye el

riesgo de diabetes y hay pérdida de peso importante (Campbell, 2019).

En la actividad física se recomienda al menos 150 minutos semanales de ejercicio aeróbico, de intensidad moderada (70% de la FC máxima), al menos cinco días a la semana. La realización simultánea de ejercicios de resistencia es también recomendable en ausencia de contraindicaciones al menos 2 veces por semana. En pacientes con alto riesgo cardiovascular y previamente sedentarios, y que van a iniciar una actividad física moderada, se recomienda realizar de pruebas provocadoras de isquemia, previo al inicio de ejercicio (Salas-Salvadó J, 2018).

Se debe de educar al paciente sobre el tipo y la intensidad de la actividad física, tiene que ser parte del programa educativo integral de todo paciente con DT2; en algunos estudios se ha demostrado que los niveles de actividad física de moderada a alta se asocian de forma importante a reducciones en la morbimortalidad del padecimiento, además de que una actividad física regular demuestra reducciones en la mortalidad cardiovascular; la introducción de ejercicio supervisado (tanto aeróbico como de resistencia), está asociado a una mejor calidad de vida (Bacchi E, 2021).

### **III.3.2. Tratamiento farmacológico.**

El tratamiento farmacológico consta de medicamentos que solos o combinados son auxiliares terapéuticos. Estos son los siguientes: metformina, sulfonilureas, inhibidores de la alfa glucosidasa, pioglitazona, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores del SGLT2, insulinas, e inhibidores de la DPP-4 (García A, 2017).

Metformina: La metformina es habitualmente la primera opción al diagnóstico de DT2. Su reducción media esperada de HbA1C es de 1.3-2%. Mediante su unión a la AMP- cinasa disminuye la producción hepática de glucosa y actúa como un mecanismo de aclarado de la hiperglucemia en diabetes (Gomez-Peralta F, 2018).

La metformina es un fármaco seguro, con modesta reducción ponderal.

Debe ajustarse a la función renal y su uso a largo plazo puede condicionar deficiencia de vitamina B12 con anemia o neuropatía periférica. Su costo es bajo y es de poca complejidad su empleo (Gomez-Peralta F, 2018).

**Sulfonilureas:** Las sulfonilureas presentan reducción media de HbA1C añadida a metformina de 0.79%, reducción no confirmada mediano plazo. Mediante el cierre de los canales de K-ATP en la célula beta pancreática, estimula la secreción de insulina independientemente de los niveles séricos de glucosa (Arroyo D, 2020).

Las sulfonilureas presentan riesgo de episodios de alta severidad de hipoglucemia, aumento de la mortalidad por causa cardiovascular, ganancia ponderal, y en algunos casos es necesario considerar la función renal previa a su uso. Su uso es amplio por su bajo coste y baja complejidad de su manejo (Arroyo D, 2020).

**Inhibidores de la alfa glucosidasa:** Los inhibidores de la alfa glucosidasa reducen la digestión y absorción de los hidratos de carbono. Su uso es escaso por su baja reducción de la HbA1C esperada y a que causa frecuentemente flatulencia y malestar gastrointestinal importante. Reduce ligeramente el peso y no ocasiona hipoglucemia (Arroyo D, 2020).

**Tiazolidinedionas (Pioglitazona):** La pioglitazona activa el factor de transcripción nuclear PPAR-gamma, aumentando la sensibilidad a la insulina. Presenta reducción de HbA1C añadido a la insulina del 1%. No requiere ajuste a la función renal y tiene un efecto favorable en esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica (Gomez-Peralta F, 2018).

La pioglitazona tiene efectos adversos como la ganancia ponderal, retención hídrica, fracturas óseas y tiene relación aun no comprobada con certeza con cáncer vesical. Su costo es bajo, es de baja complejidad su empleo, y suele ser una opción para sustituir a la metformina cuando esta no es tolerada (Arroyo D, 2020).

Agonistas del receptor de GLP-1: Los agonistas del receptor de GLP-1 conducen a disminución de 0.99% de HbA1C añadido a metformina. No induce hipoglucemia en monoterapia, consigue reducciones de la tensión arterial sistólica y diastólica, y se asocia a pérdida ponderal significativa (Gomez-Peralta F, 2018).

Los agonistas del receptor de GLP-1 requieren en algunos casos ajustes a la función renal. En algunos casos se ha asociado a ligero aumento del riesgo de desarrollar pancreatitis. Su uso presenta complejidad alta con administración subcutánea y su coste es elevado (Arroyo D, 2020).

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2: Este grupo de medicamentos regula el nivel sérico de glucosa actuando en la nefrona y provocando glucosuria. Su reducción esperada de HbA1C es de 0.7-1%. Inducen pérdida ponderal. Estos fármacos han demostrado en algunos estudios reducción del riesgo cardiovascular. Son fármacos de complejidad media (Arroyo D, 2020).

El uso de esta familia de fármacos debe suspenderse en falla renal. Su uso se ha asociado a mayor riesgo de amputaciones. Por su mecanismo de acción, su efecto adverso más frecuente es infecciones del tracto urinario (Gomez-Peralta F, 2018).

Insulinas: La insulina es el hipoglucemiante más potente con reducción media de HbA1C de entre 1 y 2%. Se asocia a riesgo de hipoglucemia y a ganancia ponderal. Presenta seguridad cardiovascular, y su dosis debe ajustarse a la insuficiencia renal. Su administración es de complejidad elevada (Gomez-Peralta F, 2018).

Inhibidores de la enzima DPP-4: Los inhibidores de la enzima DPP-4 aumentan la concentración de enzimas incretinas posprandiales. Entonces se incrementa la secreción de insulina y disminuye la producción de glucagón de forma dependiente a la glucemia. Su reducción media esperada de HbA1C añadido a metformina es de 0.79% (Gomez-Peralta F, 2018).

Los inhibidores de la enzima DPP-4 no ocasionan hipoglucemia en monoterapia y generan ligera baja ponderal. Pueden usarse con seguridad en cualquier estadio de insuficiencia renal crónica y el ajuste que se realiza en los casos moderados o graves es por cuestiones farmacocinéticas únicamente (Gomez-Peralta F, 2018).

Entonces las recomendaciones de las fichas técnicas indican ajustar los diferentes inhibidores de la enzima DPP-4, excepto la linagliptina, de la siguiente forma: Estadio IIIb todos deben dosificarse al 50% de la dosis habitual; y en estadio IV sitagliptina y alogliptina debe reducirse a 25% de lo habitual (Franch-Nadal J, 2022).

La seguridad de los inhibidores de la enzima DPP-4, su disminución significativa de eventos cardiovasculares, y su comodidad de empleo en combinación con metformina, les hacen una de las opciones farmacológicas más usadas en insuficiencia renal, ancianos y estadios iniciales de DM2 (Seguí M, 2016).

Sitagliptina: La sitagliptina, integrante de la familia de medicamentos inhibidores de la enzima DPP-4, alcanza concentración plasmática máxima entre 1 y 4 horas tras su administración. Su biodisponibilidad absoluta es del 87%. Su eliminación es a través de la orina en 87%, y 13% a través de las heces (Carretero M, 2008).

La administración de una dosis única diaria por vía oral de sitagliptina a pacientes con DT2 inhibe 80% de la enzima DPP-4 durante 24 horas, disminuyendo la variación de glucemia en los periodos postprandiales (Carretero M, 2008).

La sitagliptina fue aprobada para su uso en los Estados Unidos desde el año 2006. Actualmente está disponible para su administración via oral en monoterapia o en su uso combinado. Su reducción de HbA1c esperada es de 0,94 % y asociado a insulina puede ser de hasta 1,1 % (Figueredo EA, 2016).

La tolerabilidad de este medicamento es buena, presentándose incidencia de efectos adversos con este medicamento similar a lo registrado con placebo. Los efectos adversos más frecuentes que se han reportado son los siguientes: hipoglucemia no grave, náusea, estreñimiento, flatulencia y edema periférico (Carretero M, 2008).

Se acepta el uso de sitagliptina en monoterapia, cuando se encuentra HbA1C menor de 7.9%, como sustituto a la metformina cuando el uso de ésta última está contraindicado como sucede en casos de insuficiencia hepática, depuración de creatinina menor de 30 mililitros o por alergia (Yap-Campos K, 2017).

Cuando un paciente se encuentra con HbA1C de entre 8% y 8.5% se acepta el uso de la sitagliptina en terapia dual con metformina en dosis hasta de 100 miligramos diarios, siempre y cuando se encuentre la depuración renal de creatinina entre 30% y 50%, ajustable por la farmacocinética del medicamento (Yap-Campos K, 2017).

Ante un paciente con HbA1C entre 8.6% y 8.9% se acepta la sitagliptina en terapia triple con metformina añadiendo pioglitazona o glibenclamida. Para valorar el control glucémico se precisa una bitácora de glucemia pre y post prandial, HbA1C, y búsqueda intencionada de hipoglucemia. (Yap-Campos K, 2017).

Linagliptina: La linagliptina es uno de los cinco integrantes de la familia de los inhibidores de la DPP-4 disponibles en México. Como sus pares, éste medicamento puede usarse en combinación con metformina en una dosis. Es el único en su clase en excretarse por vía biliar digestiva, por lo que no requiere ajuste a la función renal (Yap-Campos K, 2017).

En los pacientes con diagnóstico establecido de insuficiencia renal crónica en fase terminal tratada con hemodiálisis la sitagliptina y la linagliptina están calificadas como de uso seguro mientras que la saxagliptina no se recomienda. Otros como la vildagliptina y la alogliptina son de experiencia limitada (Carramiñana FC, 2018).

Para que un nuevo fármaco sea empleado en la práctica clínica en diabetes éste debe demostrar adecuada seguridad renal y cardiovascular además de efectividad en el control de hiperglucemia. A este respecto los inhibidores de la DPP4 han demostrado seguridad cardiovascular comparable con placebo (Yap-Campos K, 2017).

La linagliptina se han posicionado por encima de otros fármacos hipoglucemiantes como la glibenclamida por su triple beneficio al reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares, no generar ganancia ponderal y generar menos episodios de hipoglucemia (Perez-Belmonte, 2022).

En lo referente al manejo de la hiperglucemia hospitalaria se fundamenta en un esquema de insulina rápida de alta complejidad. En la literatura se ha comparado el uso de linagliptina + insulina basal contra el esquema base, encontrándose que el primero se ha asociado a menores casos de hipoglucemia, menor requerimiento de insulina, y menor aplicación de inyecciones (Perez-Belmonte, 2022).

En cuanto al manejo del paciente con diagnóstico de diabetes y de enfermedad renal crónica se ha evaluado el uso de linagliptina añadida a la insulina basal. Se ha encontrado que con el uso de este fármaco se ha mejorado la progresión de la nefropatía sin efecto en la proteinuria (Yagoglu AI, 2020).

La linagliptina alcanza concentraciones plasmáticas máximas tras una hora y media después de su administración, y su semivida terminal es de más de cien horas sin que contribuya a la acumulación de medicamento. Su absorción es independiente a la alimentación (Yagoglu AI, 2020).

#### **III.4. Criterios de control metabólico.**

De acuerdo a las guías de práctica clínica, se debe tener un peso correspondiente a un IMC entre 18.5 y 25 kg/m<sup>2</sup>. Pacientes con obesidad debe disminuir al menos un 10% de su peso corporal en el 1er año de tratamiento. Para hombres y mujeres el perímetro de cintura debe ser < 94 cm y 88 cm,

respectivamente. La meta general de HBA1C en pacientes con DT2 < 7.0%. Pacientes menores de 60 años de edad, con un diagnóstico reciente y sin comorbilidades importantes, la meta es de 6.5%. En el paciente adulto mayor con deterioro funcional y comorbilidades que limitan su expectativa de vida, se considera una meta de HBA1C hasta 8.0% (Schnell O, 2017).

Guías ALAD: glucosa preprandial 70-130 mg/dl, glucosa postprandial < 180 mg/dl, presión arterial < 140/90 mmHg, colesterol LDL < 100 mg/dl, colesterol HDL > 40 (hombres), >50 (mujeres), triglicéridos < 150 mg/dl, suspender tabaco. En pacientes prediabéticos se recomienda una pérdida de peso corporal de al menos 7%, actividad física moderada durante al menos 150 min/semana y uso de metformina (especialmente en pacientes con IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, mayores de 60 años o con antecedente de diabetes gestacional) (Guías ALAD, 2020).

#### **IV. Hipótesis**

Ho: El control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 2 con uso de inhibidores de la enzima DPP -4/Metformina es igual o menor que 60%; y el control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 2 con uso de Glibenclamida/Metformina es igual o menor que 42%.

Ha: El control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 2 con uso de inhibidores de la enzima DPP -4/Metformina es mayor que 60%; y el control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 2 con uso de Glibenclamida/Metformina es mayor que 42%.

## **V. Objetivos**

### **- V.1 Objetivo general**

Comparar el control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con inhibidores de la enzima DPP-4/Metformina vs Glibenclamida/Metformina.

## VI. Material y métodos

### VI.1 Tipo de investigación

Se realizó un estudio transversal analítico comparativo.

### VI.2 Población

Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 con uso de hipoglucemiantes orales de la Unidad de Medicina Familiar 11.

- Grupo 1: Pacientes con diabetes tipo 2, en tratamiento con inhibidores de la DPP4/Metformina.
- Grupo 2: Pacientes con diabetes tipo 2, en tratamiento con Glibenclamida/Metformina.

### VI.3 Muestra y tipo de muestreo

Se calculó el tamaño de la muestra con base a la fórmula para dos proporciones, tomando como valor para  $P_0 = 60\%$ , que corresponde al porcentaje de pacientes portadores de diabetes tipo 2 en tratamiento con IDPP-4/Metformina y para  $P_1 = 40\%$ , que corresponde al porcentaje de pacientes portadores de diabetes tipo 2 en tratamiento con Glibenclamida/Metformina.

$$n: \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (p_1 q_1 + p_0 q_0)}{(p_1 - p_0)^2}$$

En donde:

$Z_{\alpha}$ : Nivel de confianza del 95% que corresponde a 1.64 Se utilizó 1.64 porque la hipótesis se planteó de una cola.

$Z_{\beta}$ : Poder de prueba del 80% que corresponde a 0.842 Se utilizó 0.84 porque la hipótesis se planteó de una cola.

$p_1$ : 0.42

$q_1$ :  $1 - 0.42 = 0.58$

$p_0$ : 0.60

$q_0$ :  $1 - 0.60 = 0.40$

$$n = \frac{(1.64 + 0.842)^2 [(0.60)(0.40) + (0.42)(0.58)]}{(0.60 - 0.42)^2}$$

$$n = \frac{(2.48)^2 [0.24 + 0.243]}{(0.18)^2}$$

$$n = \frac{(2.48)^2 (0.483)}{0.032}$$

$$n = \frac{(6.160) (0.483)}{0.032}$$

$$n = \frac{2.975}{0.032}$$

$$n = 92.9$$

Se redondea a 93 pacientes por grupo.

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia.

### **VI.3.1 Criterios de selección**

Se incluyó a pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 con 5 años de evolución de la enfermedad adscritos a la UMF 11 de Querétaro, los cuales tenían al menos 6 meses de tratamiento con terapia dual IDPP-4/Metformina o Glibenclamida/Metformina. Se excluyó pacientes con Enfermedad Renal crónica Grado 4, Insuficiencia Hepática, Insuficiencia Cardíaca.

### **VI.3.2 Variables estudiadas**

Se estudiaron variables sociodemográficas: edad, sexo, y variables clínicas como peso de acuerdo a IMC, hipertensión arterial, dislipidemia y envió a nutrición, así como el control glucémico.

### **VI.3.3. Técnicas e instrumentos**

Se creó una hoja de recolección de datos para obtener la información requerida para el estudio.

#### **VI.3.4 Procedimientos**

Posterior a la autorización del proyecto, Se solicitaron los registros de los pacientes con diagnóstico de Diabetes tipo 2 que se encontraran en tratamiento con IDPP-4/Metformina y aquellos que se encontraban con Glibenclamida/Metformina el departamento de ARIMAC de la UMF No. 11, de donde se extrajeron los datos necesarios que permitieron ingresar al expediente electrónicos, posteriormente se procedió a la revisión del expediente electrónico para identificar las variables a estudiar antes del inicio del tratamiento y 6 meses después del tratamiento con un muestreo no probabilístico por conveniencia.

#### **VI.3.5. Análisis estadístico**

La información recolectada se organizó en una base de datos, luego de ello se analizó con el programa estadístico SPSS para Windows. Se empleó la estadística descriptiva expresando los resultados mediante medias, porcentajes, desviación estándar, se utilizó Chi cuadrada para determinar la asociación de control glucémico y cada grupo de estudio.

#### **VI.3.6. Consideraciones éticas**

El presente estudio se apegó a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, así como, en la declaración de Helsinki, Finlandia, actualizada en Fortaleza 2013, se respeta el artículo 11 “En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación”. Así como el artículo 23 que refiere “Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.” Investigación de riesgo mínimo de acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, en su artículo 17, inciso I.

Se requirió consentimiento informado de los pacientes encuestados, donde se explicó el objetivo de la investigación. En el presente estudio se contempló la reglamentación ética vigente al someterse el protocolo de investigación a un comité de investigación local en salud, ante el cual se presentó para su revisión, evaluación y aceptación para garantizar por lo tanto la dignidad y el bienestar de los pacientes sometidos a investigación.

En 1947 se emite el código de Núremberg que consta de diez preceptos para realizar investigaciones médicas en humanos, de los cuales se destaca primordialmente el consentimiento voluntario del paciente que es esencial para ejecutar cualquier tipo de investigación, la persona involucrada debe estar plenamente consciente de su libertad de decidir si toma participación o no en el experimento, y el investigador tiene la responsabilidad de proporcionar toda la información acerca de la clase, duración y propósito de las pruebas, así como ventajas y desventajas y los posibles beneficios para la salud o consecuencias que puedan surgir durante o después de su ejecución.

El consentimiento informado se convirtió en el eje primordial en el desarrollo de la bioética moderna al implementar la necesidad de respetar la libertad de las personas y la autonomía en la toma de decisiones con respecto a su participación en ensayos o experimentos médicos científicos. Así mismo, el investigador no puede ejercer ningún tipo de presión, física o mental, amenaza, promesa o engaño para que el individuo ingrese a la investigación, lo anterior será contemplado en el presente proyecto.

La Declaración de Helsinki es un documento que autorregula a la comunidad médica en lo relativo a la investigación y es la base de muchos documentos subsecuentes. El principio básico es el respeto por el individuo, su derecho a la autodeterminación y derecho a tomar decisiones una vez que se le ha informado claramente los pros y contras, riesgos y beneficios de su participación o no en un estudio de investigación médica.

La ley general de salud en materia de investigación para la salud en su artículo 11 enuncia: La Secretaría establecerá, de conformidad con los participantes, las bases de coordinación interinstitucionales e intersectoriales, así como las de carácter técnico de los convenios y tratados internacionales sobre investigación.

El artículo 17 de la ley general de salud en materia de investigación para la salud considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este proyecto se considera que corresponde a Investigación de riesgo mínimo ya que es un estudio en el que se manejó con expedientes clínicos.

El uso de la información ha sido completamente anónimo y confidencial, donde solo se identificó por medio de un número de folio.

## VII. Resultados

Se revisaron 186 pacientes divididos en 2 grupos, Grupo 1 en tratamiento con IDPP4+ Metformina y Grupo 2 Glibenclamida + Metformina; se incluyó a 118 mujeres que representan el 63.4% y la edad promedio fue de 57.16 +/- 11.16. mientras que para el género masculino la representación en este estudio fue del 36.6% con una edad promedio de 60.14 +/- 12.66 Cuadro VII.1

Respecto a la variable estado nutricional determinado por el IMC se encontró que la mayor prevalencia en ambos grupos fue el sobrepeso, con 37.6% para el grupo IDPP4 + metformina y 49.9% para el grupo de glibenclamida + metformina Cuadro VII.2

La Hipertensión arterial se encontró una prevalencia muy similar en ambos grupos 65.6% para el primer grupo de estudio y 60.2% para el segundo grupo. Mientras que la presencia de Dislipidemia en el grupo 1 se presentó en 48.4% y para el grupo 2 tuvo 36.6% Cuadro VII.2

Tras el análisis se encontró que el grupo de pacientes que está en tratamiento con IDPP4 + Metformina el 51.7% tiene control glucémico y los que están en tratamiento con Glibenclamida + metformina el 48.3% tienen control, el valor de Chi 2 =.194 y el valor de p=0.659 indica que no una diferencia entre el uso de una terapia dual en comparación con la otra. Cuadro VII.3

Respecto al índice de masa corporal y el control glucémico se encontró que 82% de los pacientes que presentan sobrepeso o algún grado de obesidad tiene control glucémico, mientras que 95% de los pacientes con sobrepeso o algún grado de obesidad no tiene control glucémico. Cuadro VII.4

Se analizó la variable estado nutricional con él envió a nutrición ya que se encontró una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población estudiada y resultó que los envíos a nutrición tienen una distribución homogénea sin importar la clasificación del peso; valor de p= 0.372 Cuadro VII.5

**Cuadro VII 1. Edad y sexo**

	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>
	68	118
	36.6%	63.4%
Edad promedio	60.14	57.16
Desviación estándar	12.66	11.16

n=186

Fuente: Pacientes con Diabetes Tipo 2 en tratamiento con IDPP4/Metformina vs Glibenclamida/Metformina de la UMF 11 Querétaro.

**Cuadro VII 2.** Variables de estudio

	USO DE MEDICAMENTO	
	IDPP4+METFORMINA n=93	GLIBENCLAMIDA+METFORMINA n=93
n=186		
Sexo		
Masculino	52.9%	47.1%
Femenino	48.3%	51.7%
Peso de acuerdo con IMC		
Normal	10.8%	10.8%
Sobrepeso	37.6%	49.9%
Obesidad Grado 1	35.5%	31.2%
Obesidad Grado 2	9.7%	15.1%
Obesidad Grado 3	6.5%	2.2%
Hipertensión arterial		
SI	65.6%	60.2%
NO	34.4%	39.8%
Dislipidemia		
SI	48.4%	36.6%
NO	51.6%	63.4%
Envió a Nutrición		
SI	57%	50.5%
NO	43%	49.5%

Fuente: Pacientes con Diabetes Tipo 2 en tratamiento con IDPP4/Metformina vs Glibenclamida/Metformina de la UMF 11 Querétaro.

**Cuadro VII 3.** Comparación del control glucémico con el uso de DPP4+Metformina vs Glibenclamida + Metformina

Tratamiento			chi <sup>2</sup>	p
	CONTROL n= 87	NO CONTROL n= 99		
IDPP4 + Metformina	51.7%	48.5%	.194	.659
Glibenclamida + Metformina	48.3%	51.5 %		

n=186

Fuente: Pacientes con Diabetes Tipo 2 en tratamiento con IDPP4/Metformina vs Glibenclamida/Metformina de la UMF 11 Querétaro.

**Cuadro VII 4.** Relación de Control glucémico y el peso de acuerdo con el IMC

N	n=186	
	CONTROL 87	NO CONTROL 99
Normal	17.2%	5.1%
Sobrepeso	36.8%	41.4%
Obesidad Grado 1	31%	35.4%
Obesidad Grado 2	11.5%	13.1%
Obesidad Grado 3	3.4%	5.1%

Fuente: Pacientes con Diabetes Tipo 2 en tratamiento con IDPP4/Metformina vs Glibenclamida/Metformina de la UMF 11 de Querétaro.

**Cuadro VII 5.** Prevalencia de envió a nutrición en relación con IMC

Envío a nutrición	Peso normal	Sobrepeso	Obesidad grado 1	Obesidad grado 2	Obesidad grado 3	n = 186	p
Si	50%	58.9%	45.2%	56.5%	75%	53.8%	0.372
No	50%	41.1%	58.8%	43.5%	25%	46.2%	

Fuente: Pacientes con Diabetes Tipo 2 en tratamiento con IDPP4/Metformina vs Glibenclamida/Metformina de la UMF 11 Querétaro.

## VIII. Discusión

En esta investigación fueron revisados 186 expedientes de los cuales el mayor número reportado fue del sexo femenino con 118 lo que es similar a lo reportado en el estudio de González y cols. Donde se estudió a 240 pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, 125 del sexo femenino y 115 masculinos (Gonzalez, Mena, & Carrasco, 2011).

En un estudio se encontró que la presencia de HAS y Diabetes en el 20,1%; la de dislipemia con Diabetes en el 31,3% resultados que difieren a lo reportado en esta investigación donde se encontró 65.6% para HAS y 48.4% para dislipidemia lo cual es más del doble de presentación, cabe señalar que el estudio de Ramón y cols fue realizado en España por lo que la alimentación podría tener un papel importante en la variación los resultados (Arbués, y otros, 2019).

Tras la revisión de expediente la última cifra de HbA1c reportada se consideró para establecer el control de glicemia y al tratarse de un estudio transversal fue solo esa la determinación que se tomó en consideración y se encontró que los pacientes que tienen terapia dual Glibenclamida + metformina el 48.3% tienen control. El estudio de Hermann comparó 144 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente y tratados con glibenclamida o metformina o la asociación de ambos. Al cabo de 6 meses los descensos de la HbA1c fueron de 2,3 para los que empezaron por metformina, 2,0% para los que empezaron por glibenclamida y 2,2 para los que empezaron con ambas a la vez (L S Hermann, 1994).

En los participantes de este estudio en tratamiento con IDPP4 + Metformina solo el 51.7% tiene control glucémico. Mientras que en el estudio realizado en Grecia donde se comparó la metformina como monoterapia, y metformina con los inhibidores de la DPP-4 se asociaron con una disminución menor de la HbA(1c) (diferencia de medias ponderada 0,20; intervalo de confianza del 95%: 0,08 a 0,32) y del peso corporal (1,5; 0,9 a 2,11) (Thomas Karagiannis, 2012).

## **IX. Conclusiones**

Al comparar ambas terapias duales para el control glucémico, no se encontró diferencia estadísticamente significativa, por lo que acepta la hipótesis nula.

## **IX. Propuestas**

En relación con el perfil del médico familiar se propone lo siguiente:

A nivel asistencial: Dar seguimiento a los pacientes involucrados en este estudio; los pacientes que no tuvieron control hacer intervención para establecer nuevas pautas de tratamiento.

A nivel Educativo: Difundir los resultados de este estudio en una sesión informativa a los médicos familiares de las diferentes unidades de la delegación IMSS Querétaro. Así como realizar infografías dirigidas a pacientes a cerca de las complicaciones de la diabetes tipo 2, para incentivar a mantener un apego adecuado al tratamiento.

A nivel administrativo: mediante la cedula de evaluación de diabetes tipo 2, identificar a los pacientes que tengan inercia terapéutica y mal control glucémico, para derivarlos oportunamente al servicio de CADIMSS.

A nivel de Investigación: con resultados de este estudio será de utilidad para investigaciones futuras que estén en relación con otros modelos de tratamiento para diabetes tipo 2, o bien realizar más investigación para determinar factores asociados a control glucémico.

## X. Bibliografía

- ADA. (2021). Classification and diagnosis of diabetes. Standards of Medical Care in diabetes , 15-33.
- Arroyo D, G. M. (2020). Nefrología al día. Fármacos Antidiabéticos Orales e Insulinas. Sociedad Española de Nefrología.
- Bacchi E, N. C. (2021). Metabolic effects of aerobic training and resistance training in type 2 diabetic subjects. Diabetes Care, 676-682.
- Bocanegra, A. (2022). Diabetes , Fisiopatología y Farmacoterapéutica. En Diabetes Mellitus Tipo 2. Estado del Arte (págs. 13-19). Tamaulipas: Fomento Editorial Universidad Autonoma de Tamaulipas.
- Campbell. (2019). DASH eating plan: an eating pattern for diabetes management. Diabetes Spectr, 76-81.
- Carramiñana FC. (2018). Seguridad de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. SEMERGEN, 10 -17.
- Carretero M. (2008). Sitagliptina antidiabético oral. OFFARM, 118- 119.
- ENSANUT. (2018). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.
- Evert AB, B. J. (2017). Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. Diabetes Care , 120 - 143.
- Federacion Mexicana de Diabetes. (2022). Federacion Mexicana de Diabetes A. C.
- Figueredo EA, R. F. (2016). Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y una nueva estrategia farmacológica en la diabetes mellitus tipo 2. Revista Cubana de Medicina, 239.
- Franch-Nadal J, R. J.-C. (2022). Cumplimiento de las recomendaciones de ajuste de la dosis de inhibidores DPP4 según la función renal en una base de datos poblacional. Endocrinología, Diabetes y Nutrición, 83-91.

- Franz MJ, M. J. (2019). Academy of Nutrition and Dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. *J Acad Nutr Diet*, 1659-1679.
- García A. (2017). Actualización breve en diabetes para médicos de atención primaria. *Rev Esp Sanid Penit*, 57-65.
- Gomez-Peralta F, E. F. (2018). Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 611-624.
- González León M, F. G. (2018). Carga de las Enfermedades en el IMSS. Instituto Mexicano del Seguro Social.
- GPC. (2016). Dietoterapia y Alimentos. Paciente con diabetes mellitus. Guía de Práctica Clínica.
- GPC. (2018). Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. Secretaría de Salud.
- Guías ALAD. (2020). Diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo. Guías ALAD.
- IDF. (2019). FEDERACION INTERNACIONAL DE DIABETES.
- IMSS. (2020).
- Koppes LL, D. J. (2017). Meta-analysis of the relationship between alcohol consumption and coronary heart disease and mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetología*, 648- 652.
- NIH, N. (2022). Síntomas y causas de la diabetes. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases NIH.
- OMS. (2018).
- OMS. (2021). OMS.
- Orozco-Beltrán D, P. G.-R.-G. (2021). Trabajando sin pacientes: una nueva estrategia

- para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 evitando la inercia terapéutica. *Rev Esp Salud Pública*, 12.
- Perez-Belmonte, O. S.-R.-H. (2022). Control glucémico simplificado con linagliptina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 ingresados por insuficiencia cardíaca descompensada. *Medicina Clínica*, 173 - 177 .
- Ros M, M. -G. (2011). Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. *Endocrinol Nutr.*
- Salas-Salvadó J, B. M. (2018). Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*, 1 - 10.
- Schnell O, A. H. (2017). Addressing schemes of self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: A European perspective and expert recommendations. *Diabetes Technol Ther*, 959-965.
- Secretaría de Salud. (2018). SSA.
- Seguí M. (2016). Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y el riesgo de enfermedad cardiovascular: el caso de la sitagliptina. *SEMERGEN*, 329-330.
- Yagoglu AI, D. O. (2020). The effect of linagliptin on renal progression in type-2 diabetes mellitus patients with chronic kidney disease: A prospective randomized controlled study. *Nefrología* , 664–671.
- Yap-Campos K. (2017). El papel de los inhibidores de la DPP4: Un enfoque actual en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. *Aten Fam*, 24.
- Arbués, E.-R., Martínez-Abadía, B., Gracia-Tabuenca, T., Yuste-Gran, C., Pellicer-García, B., Juárez-Vela, R., . . . Sáez-Guinoa, M. (2019). Prevalencia de sobrepeso/obesidad y su asociación con diabetes, hipertensión, dislipemia y síndrome metabólico: estudio transversal de una muestra de trabajadores en Aragón, España. *Nutrición Hospitalaria*, 16-20.
- Gonzalez, D. F., Mena, D. O., & Carrasco, D. J. (2011). Tratamiento Insulino versus convencional en la Diabetes del paciente Crítico. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. doi:ISSN 1025-0255

L S Hermann, B. S. (1994). Comparación terapéutica de metformina y sulfonilurea, solas y en diversas combinaciones. Un estudio controlado doble ciego. Cuidado de la diabetes, 1110-1109.

Thomas Karagiannis, P. P. (2012). Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el ámbito clínico: revisión sistemática y metanálisis. BMJ (Clinical research ed.), 344-369.

## XI. Anexos

### X1.1 Hoja de recolección de datos



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**



#### Inhibidores de la DPP4/Metformina vs Glibenclamida/Metformina en el control de pacientes con diabetes tipo 2.

NSS:		
FOLIO:		
<p style="text-align: center;">Género:</p> <p style="text-align: center;">1. Masculino</p> <p style="text-align: center;">2. Femenino</p>	<p style="text-align: center;">Edad:</p> <p style="text-align: center;">_____años</p>	<p style="text-align: center;">IMC</p> <p style="text-align: center;">_____Kg/m2</p> <p style="text-align: center;">1. Normal</p> <p style="text-align: center;">2. Sobrepeso</p> <p style="text-align: center;">3. Obesidad grado I</p> <p style="text-align: center;">4. Obesidad grado II</p> <p style="text-align: center;">5. Obesidad grado III</p>
<p style="text-align: center;">IDDP -4/ Metformina</p> <p style="text-align: center;">HbA1 _____%</p> <p style="text-align: center;">1. Control</p> <p style="text-align: center;">2. Descontrol</p>	<p style="text-align: center;">Glibenclamida/ Metformina</p> <p style="text-align: center;">HbA1 _____%</p> <p style="text-align: center;">1. Control</p> <p style="text-align: center;">2. Descontrol</p>	

## XII.3 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

Patrocinador externo:

Lugar y fecha:

Justificación y objetivo del estudio:

Procedimientos:

Posibles riesgos y molestias:

Posibles beneficios que recibirá al  
participar en el estudio:

Información sobre resultados y  
alternativas de tratamiento:

Participación o retiro:

Privacidad y confidencialidad:

Beneficios al término del estudio:

Investigador responsable

Colaboradores

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación del HGR1 del IMSS Delegación Querétaro: Avenida 5 de febrero, esquina Avenida Zaragoza Colonia Centro. Querétaro. CP 76000. Teléfono 442 2112300. Extensión 51113. Correo electrónico: [comité.etica.inv.hgr.1.queretaro@gmail.com](mailto:comité.etica.inv.hgr.1.queretaro@gmail.com)

Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_

Nombre y firma de quien obtiene el  
consentimiento

TESTIGO: \_\_\_\_\_

Clave: 2810-009-013



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2201**.  
H GRAL REGIONAL NUM 1

Registro COFEPRIS **17 CI 22 014 021**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 22 CEI 001 2018073**

FECHA **Lunes, 09 de mayo de 2022**

**M.E. Karla Gabriela Romero Zamora**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Inhibidores de la DPP4/Metformina vs Glibenclamida/Metformina en el control de pacientes con diabetes tipo 2**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **PROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-2201-050

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Mtra. Patricia Medina Mejía**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2201

Impresor

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL